

УДК 616.911 (575.2) (04)

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

О.В. Попова – соискатель

С.Дж. Боконбаева – докт. мед. наук

Information concerning to persistence of viral infections herpes group and cytomegalovirus infection in nervous tissue is generalized in given literature. Given findings conforming defeated action of given virus to the structure of brain. The frequency of revealed persistent viral infections of children to 1 year old with long-term, resistant to treatment and constantly recurring hypertensive – hydrocephalic syndrome (HHS) at Perinatal lesion of Central Nervous System (PLCNS) are shown of 118 children on the basis of complex investigations. Necessity of including to complex treatment of PLCNS with HHS of etiologic therapy of persistent viral infections.

Наиболее распространенными проблемами в неонатологической практике являются внутриутробные, в частности герпесвирусные и цитомегаловирусные инфекции и перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС), в частности синдром внутричерепной гипертензии. Несмотря на детальное изучение этих заболеваний, они не утрачивают своей значимости, а каждая из них рассматривается часто в отдельности. Единственной нозологической единицей, где они объединяются, является перинатальное поражение ЦНС (ППЦНС) инфекционного генеза, но и в этом случае основное внимание исследователи уделяют острым формам. Описания приобретенных в интра- и постнатальном периодах вирусных инфекций группы герпеса скудны из-за латентности их течения, а изменения со стороны ЦНС не связываются с персистенцией инфекционного агента, оставляя приоритет за последствиями перинатальных гипоксически-ишемических поражений. Однако персистенция не так уж безвредна и заслуживает более пристального внимания, особенно когда речь идет о детях первого года жизни с поражением ЦНС, поскольку формообразовательный период ЦНС длится весь внутриутробный

период и не заканчивается с рождением ребенка, а продолжается в первые годы его жизни.

Как известно, инфицированность ЦМВ новорожденных составляет от 0,5 до 2,5%. Кроме того, после родов инфицируется от 5 до 30% новорожденных, а с началом посещения школы – от 40 до 80% детей [2,12]. Рост частоты данной патологии в последнее время объясняется как повышением процента выявляемости внутриутробных инфекций, так и истинным увеличением частоты данной патологии [2,13].

На практике такие заболевания, как персистирующая ЦМВИ, субклинические формы хронической ЦМВИ встречаются крайне редко, из-за неточностей дифференциации форм заболевания.

Персистентная инфекция развивается в двух стадиях – стадии продуктивной репликации, при которой происходит формирование зрелого инфекционного вириона с выделением в окружающую среду полноценного вирусного потомства в течение нескольких месяцев и даже лет, и латентную, характеризующуюся воспроизведением вирусного генома без формирования зрелых вирусных частиц. Обе стадии персистирующей инфекции не являются стабильными, в течение жизни человека сменяя

одна другую, поэтому в популяции в любом возрастном периоде не менее 10% населения являются вирусовыделителями. Термин “инаппарантная” может быть использован для определения состояния вирусов в тех случаях, когда имеются клинические признаки заболевания, а этиологический агент идентифицировать не удастся. Необходимо четко дифференцировать субклинические и латентные заболевания, так как в первом случае наблюдаются циклическое течение – выработка иммунитета и освобождение организма от вируса, феномен латенции следует рассматривать как частный случай паразитизма.

Персистенция вирусов группы герпеса в нервной ткани была доказана еще в середине прошлого столетия (Huebner 1958; Herriot 1961, 1969; Bieling и Gsell 1962; Kibrick и Gooding, 1965 Fenner 1968; Payne, 1969; Bastian, Rabson, Yee, 1972; Baringer, 1974; Фомина, Шубладзе 1977).

Природа вирусного персистирования подразумевает наличие у возбудителей факторов, направленных на модулирование иммунного ответа и активное ускользание вирусов от действия защитных сил организма [10]. Вирусы, вмешиваясь в регуляцию внутриклеточного гомеостаза, изменяют соотношение между ростовым и апоптозным потенциалом инфицированных клеток в сторону блокировки апоптоза, что препятствует элиминации клетки [11]. Включаясь в геном клетки, возбудитель приобретает способность как к горизонтальному распространению, инфицируя соседние клетки, так и к вертикальному – через потомство пораженных клеток. Однако изменения генома клетки не настолько значительны, чтобы привести к ее гибели, но достаточны для экспрессии клеткой минимального количества вирусного антигена [10].

Вирус простого герпеса вызывает задержку белков HLA в эндоплазматическом ретикулуме, что приводит к иммунологической неактивности к вирусу [6]. Возможно инфицирование клеток особыми вариантами вируса – дефектными интерферирующими частицами (ДИ – частицы, ts–мутации, нецитопатогенные клоны), в результате чего не происходит выраженного повреждения клеточных структур, приводящего к гибели клетки [3]. Продукция

вируснейтрализующих антител может быть подавлена, либо антитела могут не оказывать защитного действия [3, 10], а напротив, стимулируют инфекцию, обращая свое действие против клетки. Так, молекула иммуноглобулина G способна неспецифически связываться с клетками через рецепторы и обеспечивать тесный контакт между клеточной поверхностью и вирусной оболочкой, облегчая тем самым проникновение вируса в клетку [16].

Важнейшим механизмом, уводящим вирусы от действия защитных факторов иммунитета, является их персистенция в тканях, не подлежащих иммунному надзору, в частности нервная ткань и клеточные элементы иммунной системы [1,3,7,10]. Вирусы способны нивелировать действие интерферона или ускользать от него. Кроме того, интерферон (при отрицательном воздействии на вирусы) может способствовать отбору вирусных мутантов, устойчивых к интерфероновой блокаде вирусной репликации, что приводит к появлению совокупности неоднородных клонов, которые подвергаются селекции под давлением иммунологического пресса [3]. Доказано, что персистенция затрагивает практически все факторы антивирусного иммунитета и сочетает в себе элементы пассивной и активной самозащиты [5]. Таким образом, персистенция оказывает постоянное повреждающее действие как на иммунокомпетентные клетки, так и на клетки нервной ткани [8]. Отсюда следует вывод о постоянном, многолетнем повреждающем воздействии вирусов на нервную ткань.

При цитомегалии патологические изменения находят в веществе головного мозга, эпидиме желудочков и мозговых оболочках. Они носят воспалительный и дегенеративный характер. Вирус также оказывает токсическое действие на сосуды, что приводит к полнокровию, стазу, кровоизлияниям и коагуляционному некрозу вещества мозга с последующим обызвествлением. Однако, учитывая в основном подострое или хроническое течение процесса, при гистологических исследованиях цитомегалические клетки в головном мозгу обнаруживаются довольно редко. Японские ученые доказали особую предрасположенность зоны желудочков мозга к воспалительным изменениям [15]. При внутриутробном инфици-

ровании поражения ЦНС отмечаются в 45–50% случаев, а отдаленные последствия этих поражений – в 70–90%. При герпетической инфекции 60% поражений ЦНС приходится на гипертензионно-гидроцефальный синдром, а при ЦМВИ – 75% [9]. Следует отметить одну из особенностей цитомегаловирусной инфекции – отсроченный характер поражения ЦНС, снижение умственного развития к 5–6 годам жизни у 20–30% внутриутробно инфицированных детей. Дети с подобными поражениями часто попадают в стационар в возрасте 2–5 мес. с последствиями внутричерепной родовой травмы с гипертензионно-гидроцефальным или эписиндромом внутриутробного поражения центральной нервной системы, гидроцефалии, пилороспазма или пилоростеноза, спазмофилии. В основном дети с персистирующей вирусной инфекцией нормально развиваются, но при тщательном наблюдении в течение первых лет жизни у 10–30% таких детей в последующем проявляются полная или значительная задержка умственного развития, повышение внутричерепного давления, дефекты слуха, зрения, детский церебральный паралич, атаксия, трудности в обучении, дефекты речи, нарушения в поведении и др. [12,14,17].

На нейросонографии у детей с лабораторно доказанной ЦМВ определяются перивентрикулярные кровоизлияния различной степени, сохраняющиеся длительное уплотнение перивентрикулярных тканей до 3–4 недель, кисты сосудистых сплетений, признаки внутренней и сочетанной гидроцефалии [4].

При исследовании методом ядерного магнитного резонанса выявляется расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств, олиго- и пахигирия, замедленная или патологическая миелинизация, паравентрикулярные кисты, которые примыкают к затылочным рогам и отделены от них только тонкой мембраной, кальцификация вещества мозга [12].

В диагностике герпеса вирусного и ЦМВ-инфекции решающую роль играют иммунологические методы. Основными маркерами персистирующей инфекции являются иммуноглобулины G. Антитела класса M являются маркерами активного развивающегося инфекционного процесса при первичном заражении [2]. Учитывая, что часть иммуноглобулинов G

имеют материнское происхождение (актуально только для детей первого года жизни), разумным выглядит одновременное определение и сравнение титра антител в крови ребенка и матери. Однако стоит учитывать, что вирус может развиваться при отсутствии антител в крови, хотя это не означает отсутствие инфекционного процесса, поскольку исследование могло быть проведено в фазе формирования иммунного ответа. Поэтому исследования необходимо проводить в динамике, совмещая цитологическое исследование отцентрифугированных осадков слюны, мочи и грудного молока на выявление специфических цитомегаловирусных клеток. Показателем также титр антител, следует учитывать повреждающее воздействие на клетку иммуноглобулинов группы G.

Цель исследования – изучение частоты, особенностей течения и лечения ППЦНС и ГГС различного генеза у детей первого года жизни. Нами было обследовано 118 детей от рождения до 1 года, находившихся на лечении с ГГС. Диагноз поставлен на основании комплексных клинических, иммунологических, микроскопических и инструментальных методов исследования. В клиническое обследование входило тщательное изучение акушерского анамнеза и состояния здоровья матери с выявлением риск-факторов развития заболевания у детей. Для объективной клинической оценки течения заболевания нами разработана таблица балльной оценки тяжести заболевания по 16 основным параметрам, внесенным в таблицу в порядке значимости путем вычисления показателей специфичности (Sp), чувствительности (Se) и информативности (I) для каждого клинического симптома. Этиологическая верификация заболевания проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) с выявлением специфических IgM и IgG. Выявление специфического IgM у новорожденных стало достоверным свидетельством внутриутробного инфицирования, а у детей более старшего возраста – постнатального острого инфицирования. Обнаружение IgG у новорожденных чаще всего характеризует наличие пассивной иммунизации ребенка от матери, выявление IgG у детей более старшего возраста в основном является доказательством постнатально-персис-

тирующей инфекции, в частности у обследованных детей – персистенция в ЦНС. Микроскопические исследования сводились к определению цитомегаловирусных клеток в виде “совиных глаз” в слюне и моче больных детей.

Из инструментальных методов нами использованы нейросонография (УЗИ), эхоэнцефалография (ЭхоЭГ), реоэнцефалография (РЭГ) или доплерография сосудов головного мозга. Все дети осмотрены окулистом и по показаниям другими специалистами. В результате проведенного исследования сочетанная патология ППЦНС с ГГС и вирусной инфекции группы герпеса была выявлена в 52,5% случаев (табл. 1).

Таким образом, высокая инфицированность у детей с ППЦНС отмечается в период новорожденности. В динамике этот показатель подвергается колебаниям, учащаясь до 60,6% к 3 мес., снижаясь до 42,42% к 6 мес. и вновь возрастая до 50% во втором полугодии жизни ребенка. Для дифференциации острого инфицирования и персистенции инфекции у детей с ППЦНС нами исследованы две фракции иммуноглобулинов: IgG и IgM (табл. 2).

Анализ табл. 2 позволяет констатировать, что у детей первого года жизни ППЦНС с ГГС протекает в подавляющем большинстве случа-

ев (96,7%) на фоне персистирующей, а неострой (3,3%) герпесвирусной инфекции. Специфические иммуноглобулины к герпес-вирусной инфекции выявлены у детей в 22 случаях, к ЦМВ – в 20 и к смешанной герпес-ЦМВ инфекции – также в 20 случаях. Наиболее часто определяемым титром IgG, является титр 1:200 и 1:400, что свидетельствует об активном персистенции и возможности повреждающего действия IgG.

На основании проведенных исследований установлено, что у детей с ППЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром в 52,5% случаев выявляется персистирующая герпетическая и /или ЦМВ-инфекции. Основными маркерами персистирующей инфекции в организме являются IgG. Кроме того, молекула IgG сама может стимулировать инфекцию, облегчая проникновение вирусного агента в клетку. Поэтому клинически важным является определение именно титра IgG, а не титра IgM. Учитывая, что часть иммуноглобулинов G имеют материнское происхождение (актуально только для детей первого года жизни), разумным выглядит одновременное определение и сравнение титра антител в крови ребенка и матери.

Таблица 1

Частота выявления вирусных инфекций группы герпеса у больных ППЦНС с ГГС по возрастным группам

Возраст, мес	Количество		ГГС, с вирусным		ГГС без вирусного	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
A до 1	26	22,04	15	57,7	11	42,3
B 1–3	33	27,96	20	60,6	13	39,4
C 3–6	33	27,96	14	42,4	19	57,6
B 6–12	26	22,04	13	50	13	50
Итого:	118	100	62	52,5	56	47,5

Таблица 2

Частота выявлений различных групп Ig к инфекциям группы герпеса у детей

Возраст, мес	Всего		IgG		IgM	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0 –1	15	24,2	15	100	11	42,3
1–3	20	32,25	18	90	2	10
3–6	14	22,6	14	100		
6–12	13	21	13	100		
Итого:	62	100	60	96,7	2	3,3

С учетом изложенного, возникает необходимость комплексного обследования на

наличие персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с длительно текущим, ре-

зистентным к лечению и постоянно рецидивирующим гидроцефально-гипертензионным синдромом любой этиологии, и при положительном иммунологическом результате включение в комплексное лечение этиологической терапии.

Литература

1. Антонов П.В., Цинзирлинг В.А. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций // Архив патологии. – 2001. – №1. – С. 47–51.
2. Боконбаева С.Дж., Афанасенко Г.П., Жакшылыкова А.А. Иммунодиагностика, клиника и лечение внутриутробных инфекций на современном этапе // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – Т. 6. – №1. – С. 25–29.
3. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. – М., 1991. – 256 с.
4. Долгих Т.Я., Гашина Е.А. Клинико-лабораторные аспекты инфекции, вызванной вирусом простого герпеса второго типа у детей первого года жизни // Педиатрия. – 2003. – №3. – С. 14–18.
5. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – №4. – С. 113–120.
6. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буеверов А.О. и др. Механизмы иммунного “ускользания” при вирусных гепатитах // Российск. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопрологии. – 2000. – №5. – С. 7–12.
7. Ильинских Н.Н., Новицкий В.В., Ванчугова Н.Н. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность. – Томск: Изд-во ТГУ, 1992. – 294 с.
8. Кистенова Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: этиология, патогенез, диагностика // Российск. вест. перинат. и педиатр. – 2003. – №4. – С. 55–59.
9. Охотникова И.М., Агейкин В.А., Лозовская Л.С. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста // Медич. научн. учебн.-метод. журнал – 2001. – №5. – С. 35–38.
10. Покровский В.И., Гордиенко С.П., Литвинова В.И. Иммунология инфекционного процесса. – М., 1993. – 345 с.
11. Программируемая клеточная гибель / Под ред. В.С. Новикова. – СПб.: Наука, 1996. – 275 с.
12. Таболин В.А., Володин Н.Н., Гераскина В.П., Ильина И.Д., Тихонов В.В. Диагностика, клиника и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей // Российск. вестн. перинат. и педиатр. – 1994. – Т. 39. – №3. – С. 16–19.
13. Цхай В.Б. Перинатальные аспекты хронической фетоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Красноярск, 2000. – 338 с.
14. Griffiths P.D. Strategies to prevent CMV infection in the neonate // Semin Neonatol. – 2002. – Vol. 7. – №4. – P. 293–299.
15. Li R.Y., Trutsui Y. Growth retardation and microcephaly induced in mice by placental infection with murine cytomegalovirus // Teratology. – 2000. – Vol. 62. – №2. – P. 79–85.
16. Wallace P.K., Howell A.L., Fanger M.W. Role of Fc gamma receptors in cancer and infectious disease // J. Leukoc. Biol. – 1994. – V. 55. – №6. – P. 816–826.
17. Wen L.Z., Xing W., Liu L. Q. et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy // Int O Gynaecol Obstet. – 2002. – Vol. 79. – P. 111–116.